Beitrag zur Frage der Kontaktallergie gegenüber Hydrazinderivaten, insbesondere gegenüber dem Furacin und Isonikotinsäurehydrazid

Ursula Linnemann

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545804_0073

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. A. Marchionini

Beitrag zur Frage der Kontaktallergie gegenüber Hydrazinderivaten, insbesondere gegenüber dem Furacin und Isonikotinsäurehydrazid

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

UNIV. MEDIZINISCHE LIBRARY

vorgelegt von

Ursula Linnemann
aus Wolfstein/Pfalz

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv. Doz. Dr. H.J. Bandmann
Correferent:	Professor Dr. A. Marchionini
Dekan:	Professor Dr. A. Herrmann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.10.1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung 5

II. Die potentiellen Kontaktallergene: Hydrazin, Furacin und Isonikotinsäurehydrazid 5

1. Literaturübersicht 5
2. Kasuistik 10

III. Diskussion der möglichen Gruppenallergie unter den Hydrazinderivaten 16

1. Literaturübersicht 16
2. Eigene Testergebnisse 18

IV. Zusammenfassung 19

Literaturverzeichnis 20

I. EINLEITUNG

Hydrazin (H_2NNH_2), ein Diamid, ist der Ausgangsstoff der beiden Arzneimittel Furazin und Isonikotinsäurehydrazid.

Furacin (NO_2 - CH = N - NHCO NH_2)

oft auch Nitrofurazon genannt, ist das Semicarbazon des 5-Nitrofurfurols. Das Semicarbazon entsteht aus Semicarbazid (H_2NNH CO NH_2), einem Substitutionsprodukt des Hydrazins und einem Keton unter Wasserabspaltung (GATTERMANN, FREUDENBERG, ELDERFIELD).

Isonikotinsäurehydrazid (CO - NH - NH_2)
gehört zu den Hydrazid-Derivaten von Säuren, nämlich der Pyridin - 4 - carbonsäure (GEBHARDT).

Es ist Aufgabe der vorliegenden Arbeit, erstens über Fälle von Kontaktallergien gegen Hydrazinderivate zu berichten und zweitens die Literatur daraufhin zu überprüfen und mit eigenen epikutanen Testergebnissen zu untersuchen, ob es bei Sensibilisierung gegenüber einem dieser chemisch verwandten Stoffe auch zu einer Gruppenallergie gegenüber allen oder mehreren kommt.

II. DIE POTENTIELLEN KONTAKTALLERGENE: Hydrazin, Furacin und Isonikotinsäurehydrazid

1. Literaturübersicht

Von der Verwendung des Hydrazins sowie von seiner wässrigen Lösung, dem Hydrazinhydrat ($H_2NNH_2H_2O$), seiner Salze, dem Hydrazinsulfat (H_2N NH_2 H_2SO_4) und Hydrazinmonochlorid (NH_3 NH_2 Cl) und des Phenylhydrazins (C_6 H_5 NH NH_2) wird von SCHULTHEISS und BRAND folgendes berichtet:
Hydrazin wird neben der Herstellung von INH und Furacin pharmazeutisch z.B. zur Darstellung von Conteben (Thiosemicarbazon), Pyrazolon, Apresoline (Hydrazinophtalazinhydrochlorid) und Maleinsäurehydrazid (Unkrautvertilgungsmittel) gebraucht.
Es findet weiterhin Verwendung bei der Herstellung von desinfizierenden Silberüber-

zügen von Gebrauchsgegenständen, wobei es als Reduktionsmittel dient.

In der Photographie benötigt man das Hydrazin als Farbstoffkuppler. In der Industrie benutzt man es als Korrosionsschutzmittel für Hochdruckkessel. Bei chemisch-industriellen Prozessen tritt Hydrazin als Stabilisator und Antioxydans von Aminen, Phenolen, Ölen und Kautschuk auf.

Hydrazinhydrochlorid wird Lötflussmitteln und Schweissmitteln beigesetzt.

Hydrazinhydrat hat als Ausgangsstoff zahlreicher Hydrazinverbindungen Bedeutung in der Analyse und Synthese. Man verwendet es auch als Raketentreibstoff, so diente z.B. Hydrazinhydrat in Methylalkohol und mit 85 %igem H_2O_2 verbrannt zum Antrieb von V_2-Raketen.

Hydrazinsulfat ist ebenfalls Reduktionsmittel und findet Verwendung bei der Darstellung von Aziden; in der Azidimetrie und Oxydimetrie braucht man es als Titersubstanz (SCHULTHEISS, BRAND).

Phenylhydrazin ist in der Zuckerchemie bei der Bildung der Osazone von Bedeutung. Man verwendet es darüber hinaus als Präparat für mancherlei Synthesen, vor allem für die technische Darstellung des Antipyrins und des Pyramidons (FREUDENBERG, GATTERMANN).

Die mannigfache Verwendung des Hydrazins in der Industrie bestimmt so einen relativ grossen Personenkreis, der mit diesem Stoff Kontakt hat. In erster Linie sind jedoch Chemiker, Laboranten und Fabrikarbeiter betroffen.

In der Literatur finden sich verschiedene Berichte über die sensibilisierende Eigenschaft des Hydrazins.

So schildert EVANS ein rezidivierendes Kontaktekzem an den Händen von 2 Personen, die mit Hydrazinhydrat umzugehen hatten.

SCHULTHEISS nennt den Fall eines Ekzems durch Hydrazinhydrat, das bei einem Laborgehilfen auftrat, der in einem Kraftwerk bei der Herrichtung eines Dampfkessels mit 15 %igem Hydrazinhydrat in Berührung kam. Die epicutane Läppchenprobe ergab mit 0,015 %igem Hydrazinhydrat eine starke Reaktion.

JIRASEK und SCHWANK berichten über 26 Fälle von Kontaktekzemen, die durch eine Lichtschutzcreme, in der Dibenzylidenhydrazin enthalten war, verursacht wurden. Die Patienten wurden getestet mit dem Ergebnis, dass 14 von ihnen auf Hydrazinhydrat positiv reagierten. Zur Sicherheit dehnte man den Test auf Benzaldehyd und Benzoesäure aus, worauf bei Benzaldehyd 16, und auf Benzoesäure 9 Reaktionen zeigten.

RAJKA und VINCZE nennen zwei weitere Fälle von Ekzem auf Hydrazinhydrat. Sie wurden bei Arbeitern beobachtet, die in der INH Produktion Isonikotinsäureester in eine 50 %ige Methanollösung von Hydrazinhydrat einzubringen hatten.

TEMSKI und OLSZEWSKA haben ebenfalls Arbeiter aus der INH Produktion getestet, da von 100 Arbeitern die Hälfte entzündliche Hautveränderungen an den

Händen, im Gesicht und am Hals aufwiesen. Der Test ergab, dass neben INH das Hydrazinhydrat und Hydrazidstaub sensibilisierend wirkten; 60% der Teste auf Hydrazid und seine Teilprodukte waren positiv.

GARDENGHI berichtet von einer 21-jährigen Frau, die schon lange in der Herstellung von Medikamenten beschäftigt war. 3 Wochen bevor sie ein akutes Ekzem bekam, hatte sie ihre Arbeit in der Thiosemicarbazon (Conteben)-Abteilung begonnen. Sie musste sich in stationäre Behandlung begeben und wurde nach einem Monat als geheilt entlassen. Aber nach wenigen Arbeitstagen am alten Arbeitsplatz trat ein Rezidiv mit wesentlich stärkeren Erscheinungsformen auf. Die Läppchenprobe auf Conteben fiel negativ aus, während die Patientin auf Hydrazinsulfat sofort mit Pruritus und Erythem reagierte.

HJORTH und FROST schildern ein durch Hydrazinmonochlorid ausgelöstes Kontaktekzem bei einem Metallarbeiter, der ein hydrazinhaltiges Schweissmittel gebrauchte.

Weiterhin führen sie an, dass in einer Zinnfabrik 12 von 34 Arbeitern ekzematöse Reaktionen an Händen und Armen hatten. Die betroffenen Arbeiter wurden getestet, wobei 2 auf Hydrazinhydrochlorid positiv reagierten.

Vier Monate nach Abschaffung des ekzemauslösenden Lötwassers erfolgte eine neue Testung auf Hydrazinhydrochlorid, bei der sogar 6 Patienten Wirkung zeigten.

BRAND beobachtete allergische Hautschäden bei 5 Personen aus einem chemischen Betrieb, die mit Hydrazinsulfat Kontakt hatten. In 4 Fällen handelte es sich um Arbeiter, die unmittelbar mit der Herstellung von Hydrazinsulfat beschäftigt waren. Fall 5 hatte nur mittelbaren Kontakt mit Hydrazinsulfat. Die beobachteten Hautschäden traten an Händen und Unterarmen, weniger im Gesicht auf.

Isonikotinsäurehydrazid -auch als Neoteben, Rimifon und Nydrazid bezeichnet- ist der jüngste und wirksamste tuberkulostatische Wirkstoff. Nebenwirkungen sind geringer als mit Conteben (GEBHARDT).

Nur ausnahmsweise kommt es zum hämatogenen Kontaktekzem (BANDMANN).

Vom Kontaktekzem sind auch hier Industriearbeiter und Sanitätspersonal in erster Linie betroffen.

SCHNEIDER und WAGNER berichten, dass relativ selten Kontaktdermatitis auf INH, bzw. Neoteben und Rimifon beobachtet werden.

HILT und MILFORT führen einen Fall von rezidivierendem Ekzem bei einer Krankenschwester an, die mit 5 %iger Rimifonlösung getestet wurde und darauf positiv reagierte.

MÜNCH sah eine Kontaktdermatitis bei einer Operationsschwester, die 6 Monate lang Kontakt mit INH hatte. Durch Epikutanteste und zweimalige Rezidive auf erneuten Kontakt mit INH wurde die Ursache geklärt.

JORDON beobachtete Kontaktdermatitis bei einem 34-jährigen Chemiker, der mit INH arbeitete. Sowie der Kontakt mit INH unterbrochen wurde, verschwand die Dermatitis an Gesicht und Händen, um unmittelbar nach neuerlicher Berührung wieder aufzutreten.

RÖCKL und SIXT schildern eine gleichartige Erscheinung bei einer 44-jährigen Krankenschwester. Auch hier traten dreimal Recidive an den Händen auf, um erst nach bewusster Vermeidung von INH zu verschwinden. Die Läppchenprobe auf 2 %iges Neoteben war eindeutig positiv (++).

SCHIRREN und BANDMANN führen einen weiteren Fall an. Eine 53-jährige Krankenschwester, ohne allergische Disposition, arbeitete in einem Tbc-Krankenhaus. Sie hatte dort INH-Tabletten auszuteilen. Nach einjährigem Kontakt mit diesen Tabletten bekam sie ein akutes Ekzem im Gesicht und an den Händen. Im Urlaub kam es zwar zur Abheilung, nach Arbeitsaufnahme unverzüglich zur neuen Erkrankung. Eine epikutane Testung ergab hochgradige Überempfindlichkeit gegenüber Neoteben (in 2 %ig wässriger Lösung).

Über weitere gleichartige Fälle mit gleichem Krankheitsverlauf berichten SAUCAZ, RAJKA und VINCZE, TEMSKI und OLSZWESKA, JIRASCHEK und SCHWANK. In einigen dieser Berichte wird darauf hingewiesen, dass die Überempfindlichkeit nicht nur bei dem fertigen INH Präparat auftrat, sondern auch bei den Einzelbestandteilen, wie z.B. Nikotinsäurehydrazid und Isonikotinsäure und bei isonikotinsaurem Kupfer.

Furacin wurde 1953 in den Verkehr gebracht. Es ist ein Chemotherapeuticum mit breitem Wirkungsspektrum.

Seine Indikation: Bei Wundinfektion, bei infektiösen und sekundär infizierten Hauterkrankungen aller Art, bei bakteriellen Bindehaut- und Hornhauterkrankungen, bei Gehörgangsinfektionen und zur Wundheilung nach Verbrennungen.

Furacinpräparate befinden sich im Handel als Furacin-Salbe und Furacin-Puder, beides 0,2 %ig, ausserdem als Augensalbe 1 %ig in Vaselinum ophtalmicum, als Otalgicum 0,2 %ig in Glycerin, anhydric. 90,3 %ig.

Furacin-Streusol enthält das Furacin in einer wasserlöslichen, feinstpulverisierten Grundlage von Polyglykolen (HELWIG).

JOHNSON, LIEDBERG, WILLOX, SCHROG u.a. berichten über gute Erfolge bei der Anwendung von Furacin bei der Wundbehandlung nach Verbrennungen, bei Pyodermien und allergischen Hauterkrankungen.

DOHN gibt eine Zusammenfassung von verschiedenen Furacinsensibilisierungsfällen der jüngsten Zeit. Nach ihm haben DOWING, HASON, LAMB 112 Patienten mit Furacin behandelt, ohne Nebenerscheinungen feststellen zu müssen.

Im Gegensatz dazu zeigten von 100 Testpersonen bei der Läppchenprobe nach 24 Stunden 1% und nach 48 Stunden 5.5% positive Reaktionen.

Bei SOMMERVILLE und DEVINE ergaben sich bei der Behandlung varicöser Geschwüre mit Furacinsalbe an 25 Patienten in 3 Fällen Dermatiden, die eindeutig auf Furacin zurückgeführt werden konnten.

SHIPLEY und DODD fanden bei der Furacin-Behandlung von 90 Patienten mit infizierten Hauterkrankungen in 2 Fällen eine lokale Reizung.

MUSSGNUG fasste dieErgebnisse von 5000 Fällen von Wundbehandlung mit Furacin zusammen. Er beobachtete bei hoher Wirksamkeit des Präparates nur geringste lokale Toxizität.

FROITZHEIM behandelte 270 dermatologische Fälle. Bei ihnen ergaben sich bei 3 Patienten (1,1%) Sensibilisierungen.

GULSDORFF beobachtete bei der Behandlung verschiedener Hauterkrankungen, wie Unterschenkelgeschwüren und ekzematösen Veränderungen keine Reizerscheinungen durch Furacin.

FRIEDGOOD und RIPSTEIN haben 86 Patienten gegen Wundinfektionen mit Furacin-Puder behandelt. Sie stellten keine Zeichen einer Sensibilisierung fest.

Über einen Einzelfall einer genitalen Furacindermatitis finden sich Angaben bei GEORGE.

Andere Untersuchungen bestätigen diesen Sachverhalt.

OLIVETTI behandelte 57 Patienten mit Furacin mit gutem Erfolg. Er beobachtete gelegentliche Hautreizungen , denen er mit Verdünnung des Furacins begegnete.

Unter 274 Fällen von Berufsdermatosen fand KLAUDER u.a. Furacin als sensibilisierendes Medikament.

VOLLMER hat 409 Patienten mit Furacinpuder gegen verschiedene Hauterkrankungen behandelt, ohne dass es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kam.

TEXIER und L'EPPÉE haben herausgefunden, dass bei ihren Patienten die Sensibilisierung nicht generell durch das Nitrofurazon, sondern ganz speziell durch den Furfurolanteil erfolgt ist.

II. 2. Kasuistik

In unserer Klinik wurden in der Zeit von 1959 bis 1961 1074 Patienten auf ihre Reaktion gegenüber dem Standardtest und weiterhin in Verbindung mit dem Antibioticablock auch auf Furacin in Form von Furacinsol 10 %ig in Euc. anhydric. getestet.

Der Standardtest besteht aus:
P2-Salbe, einem Salbengemisch aus Benzocain, Marfanil, P-Aminodiphenylamin, und Procain in Eucerin anhydr.. In Aqua dest. sind gelöst Kal. bichromat 0,5%, Hydrarg. bichlor. 1%, p-Toluylendiam. 2% und Amer. Terpentin orig. 5% in Ol. Oliv.

Im Antibioticablock (nach DOHN) sind enthalten:
In Euc. anhydric.: Bacitracin 500 E g^{-1}, Chloramphenicol 1%, Chlortetracyklin 3%, Neomycinsulfat 1%, Oxytetracyklin 1%, Penicillin 10 000 E g^{-1}, Polymyxin B 1%, Streptomycin 1%, Tetracyklin 3%, Tyrothricin 0,5%, Xanthocillin 1%, Furacinsol 10%.

Die Ablesung erfolgte jeweils nach 24 bzw. 48 Std. Als Ergebnis dieser Untersuchung von 1074 Personen stellte sich heraus, dass 12 Patienten Furacin-positiv waren (1,1%).
Im Standardtest reagierten 484 Patienten positiv; unter den 12 Furacin-positiven Fällen zeigten 7 im Standardtest positive Reaktionen.

Die positiv reagierenden Fälle sollen nachstehend kurz angeführt werden. Dabei erscheint die Wertung der Testreaktionen mit folgenden Symbolen:

Erythem:	einfach positiv	= +
Erythem + Infiltrat:	zweifach positiv	= ++
Erythem + Infiltrat) + Bläschen:)	dreifach positiv	= +++

Fall 1

50-jähriger Hilfsarbeiter in einer Autofabrik. Chronisches Ekzem an Händen und im Gesicht. Seit 1948 rezidivierende Hauterscheinungen. Fast jährlich in stationärer Behandlung.

	Epikutanteste:		
1956	Standard:	Kal. bichromat:	+
1958	Standard:	Kal. bichromat:	+
	(Sonst kein Hinweis, besonders nicht auf Furacin)		
1960	Standard: P_2 Salbe und Cobaltsulfat 2% wässrig	Kal. bichromat:	+ ++

Ecomytrin-Salbe		∅
Paragruppe:	p-Aminodiphenylamin i. 70% Alk.	+++
Antibioticablock:	Furacinsol 10%	++

Fall 2

70-jährige Rentnerin. Arbeitet im Haushalt. Seit Jahren Ulcus cruris an beiden Unterschenkeln. Mit verschiedenen Salben behandelt. Seit 4 Jahren Ekzem an beiden Unterschenkeln.

Befund: (Mai 1960)

Am rechten Unterschenkel 2 fünfmarkstückgrosse Ulcera. Umgebung ekzematös.

1960 Epikutanteste:

Standard:	P_2 Salbe ++, Pelidol 2% +	
Paragruppe:	Anaesthesin 5% in Eucerin +	
	Marfanil 10% in Eucerin +	
	Novocain 2% i. Wasser +	
Antibioticablock:		
	Xanthocillin	++
	Furacinsol	+++

Fall 3

57-jährige Hausfrau. Ekzem an den Händen. Seit 1959 Behandlung mit Salben durch Facharzt (Lotio alba u. a.).

Befund: August 1959

Erythematocrustöses Ekzem an den Händen.

1960 Epikutanteste:

Standard:	Terpentin 10% in Eucerin anhydr. +	
Paragruppe:	∅	
Antibioticablock:	Bacitracin	+
	Neomycinsulfat 1%	+
	Oxytetracyklin 1%	+
	Penicillin	+
	Tyrothricin 1/2%	(+)
	Xanthocillin 1%	(+)
	Furacinsol	(+)

Fall 4

52-jähriger Postsekretär. Seit 32 Jahren im Beruf. 1954 Unfall. Anschliessend Ekzem am linken Unterschenkel, angeblich mit Generalisation. Bisherige Lokaltherapie angeblich mit Lotio alba. Beginn der jetzigen Erkrankung August 1960. Berufsnoxen keine.

Befund: (Oktober 1960)

Am linken Unterschenkel an den Unfallwunden Ekzem.

1960 Epikutanteste:

Standard:	ø
Paragruppe: Anaesthesin und Marfanil	+
Antibioticablock: Furacinsol	+

Fall 5

63.jährige Hausfrau. Seit 20 Jahren erstmals Ekzem am rechten Unterschenkel. Seitdem angeblich nie ganz abgeheilt. Behandelt sich selbst mit Salben und verschiedenen Medikamenten. Seit 1 Jahr wieder schlechter.

1961 Epikutanteste:

Standard: Kal. bichromat	+
Ecomytrin-Salbe	ø
Cobaltsulfat 2%	ø
Antibioticablock:Furacinsol	+

Fall 6

64-jährige Rentnerin. 1957 Gallenoperation; nach Penicillin und Sulfonamiden generalisiertes Ekzem. Als Noxen kamen neben Penicillin und Sulfonamiden, Perlon und Multifungin in Frage.

Bisherige Lokaltherapie mit Volan-A-Salbe. Diesmalige Erstlokalisation an Füssen und Kniekehle seit 1/4 Jahr.

1960 Epikutanteste:

Standard:	ø
Merfen:	+
Perlon:	ø
Antibioticablock: Furacinsol	+

Fall 7

65-jähriger Rentner: vor einem halben Jahr Genitalekzem mit Streuung. Abheilung nach einer Woche. Nach einigen Wochen wieder Hauterscheinungen nach Anwendung einer gegen den Juckreiz angewandten Polycid-Salbe.

1960 Epikutanteste:

Standard:	ø
Ecomytrin-Salbe:	ø
Neomycin:	ø
Salbengrundlage:	ø
Antibioticablock: Xanthocillin: 1%	+
Furacinsol:	+

Fall 8

45-jährige Hausfrau, ohne allergische Disposition, bekam vor einem halben Jahr am rechten Unterschenkel auf eine weisse Salbe Exacerbationen. Bisherige Lokaltherapie mit Salben.

1960	Epikutanteste:		
	Standard:		∅
	Ecomytrin-Salbe:		∅
	Cobaltsulfat 2%:		∅
	Antibioticablock:	Thyrothricin 1/2 %:	+
		Xanthocillin 1%:	+
		Furacinsol:	∔

Fall 9

53-jähriger Schneider, früher nie hautkrank gewesen, hat seit 10 Wochen Ekzem am Oberschenkel und Unterschenkel. War arbeitsunfähig. Da er seit 35 Jahren als Schneider tätig ist, kommt er mit allen Stoffen, auch Perlon und Dralon zusammen. Verschlechterung der Hauterscheinungen schlagartig auf Polycid-Salbe.

1960	Epikutanteste:		
	Standard:		∅
	Pascalin pur		∅
	50 %ig		∅
	25 %ig		∅
	Antibioticablock:	Xanthocillin	++
		Furacinsol	+
	Polycid-Salbe:		+

Fall 10

33-jährige Hausfrau. Seit 4 Jahren am linken Unterschenkel Ekzem (nach der Entbindung), zeitweise, im Frühjahr, auch ekzematöse Herde am ganzen Körper. Behandlung mit verschiedenen Salben (Lotiones). Nach den Entbindungen (2 Kinder) mehrere Venenentzündungen gehabt.

1960	Epikutanteste:		
	Standard:	P_2-Salbe	+
		Amer. Terpentin org.	+
	Ecomytrin-Salbe		+
	Neomycin		∅
	Aureomycin		∅
	Salbengrundlage		∅
	Paragruppe:	Anaesthesin	++
		p-Aminophenylamin 2%	++

Antibioticablock:	Neomycinsulfat	+
	Oxytetracyklin	+
	Thyrothricin	+
	Xanthocillin	++
	Furacinsol	+

Fall 11

60-jähriger Gleiswerker. Seit 10 Jahren Hauterscheinungen an beiden Händen; zeitweise Besserung, jedoch angeblich nie längere Zeit erscheinungsfrei. Kommt mit Karbolineum, Teer und Ölen in Berührung. Trägt bei der Arbeit Lederhandschuhe.

Bisher mit verschiedenen Salben behandelt.

Befund: (Mai 1960)

Erythemato-papulöses Ekzem im Bereich beider Handrücken; Streuung am Körper.

1960 Epikutanteste:

Standard:		ø
Karbolineum 10 %ig:		ø
Antibioticablock:	Xanthocillin	+
	Furacinsol	+

Fall 12

50-jährige Hausfrau. Ohne allergische Disposition. Seit 3 Jahren am linken Fussrücken Ekzem. Seit dieser Zeit 3 Rezidive. Bisherige Lokaltherapie: Salben. Verschlechterung auf Polycid-Salbe.

1960 Epikutanteste:

Standard:	Terpentin	++
Polycid-Salbe:		ø
Antibioticablock:	Furacinsol	+++

Fall 13

Im Jahre 1960 kam ein 24-jähriger Chemiestudent, der im organischen Chemielabor der Universität arbeitete, mit Ekzemen an beiden Händen in unsere Klinik. Als ursächliche Noxen vermutete man Phenylhydrazin und Nitrose-Methylharnstoff.

Befund: (März 1960)

An den Händen vereinzelte rötliche, infiltrierte Herde.

1960: Epikutanteste

Standard:		ø
Antibioticablock:	Furacinsol	ø
Phenylhydrazin 1 %ig:		+++
Nitrose-Methylharnstoff 1 %ig:		+++

Fall 14

52-jähriger Krankenpfleger, Handekzem.

1953: wurde er auf Rimifon und Neoteben getestet.

Ergebnis: positiv.

1960: Akutes Ekzem an den Händen und im Gesicht. Seit 1953 arbeitete der Patient nach seiner Angabe nicht mehr bewusst mit Rimifon und Neotoben. Trotzdem sind Kontaktmöglichkeiten nicht exakt auszuschliessen, da mittelbare Berührungen über Türgriffe usw. möglich erscheinen.

Bis auf chininhaltige Tabletten sind andere Medikamente nicht suspekt.

1960 Epikutanteste

Standard:		∅
Antibioticablock:	Furacinsol	∅
Desinfektionsmittel:	Tct. Jodi 1 %ig:	++
	Zephirol 2%ig:	++
PAS:	∅	
Conteben:	∅	
Chinin:	∅	
Rimifon:	+++	
Neoteben:	+++	

Fall 15

54-jähriger Musiker. Lupus vulgaris Recidiv.

Befund 1958: Glasspatel positiv.

Therapie: täglich 0,6 g Neoteben und 1 %ige Salicyl-Vaseline. Patient bekam nach der Behandlung Rötung und Schwellung an der Nase.

Verdacht auf Neoteben-Allergie. Nach einer Woche

Epikutanteste:

Standard:	∅
Neoteben:	∅
Salicyl-Vaseline:	∅
Neomycin:	∅
Hydrocortison-Salbe:	∅

Nach Behandlung mit Lotio alba Abklingen der Dermatitis.

Der Patient erhielt erneut 0,2 %iges Neoteben und 0,4 %ige Salicyl-Vaseline und Vitamin-D.

Nach 6 Monaten Wiederholung des Neoteben-Testes. Ergebnis: +++.

Fall 16

65-jährige Hausfrau. Ohne allergische Disposition. Vor 2 Jahren wurde Lupus vulgaris am Hals festgestellt. Behandlung mit Neoteben: 0,6 g täglich.

Patientin bekam nach 2 Tagen Fieber. Am 5. Tag am ganzen Körper kleinfleckiges

Exanthem. Stationäre Aufnahme.
Diagnose: Generalisiertes Exanthem nach Neoteben.

Epikutanteste:	September 1960:
Standard:	ø
Tuberculin 1:1000	(+)
Sratch-Test: Butazolidin:	ø
Neoteben:	(+)

Bei einem Expositionsversuch mit 0,2 g Neoteben kam es zu einer Temperatur-Steigerung auf 40°.

III. 1) Diskussion der möglichen Gruppenallergie unter den Hydrazinderivaten

In der Literatur finden sich Hinweise, dass gegenüber Hydrazin und INH Gruppenallergie besteht.

FROST und HJORTH haben einen Patienten, der auf Hydrazin-hydrochlorid allergische Reaktionen zeigte, mit Apresolin (Hydrazinophtalazinhydrochlorid), Phenylhydrazin und INH getestet. Er reagierte auf alle 3 Stoffe positiv.

SCHULTHEISS fand in 1 Fall einen Beweis für das Bestehen von Allergie gegenüber den Hydrazin und Neoteben; während ein Testversuch mit Benzoesulfohydrazid negativ ausfiel.

JIRÁSEK und SCHWANK haben dagegen eine Patientin, die INH-Allergie aufwies, mit Hydrazinhydrat und Phenylhydrazin getestet. Bei den Stoffen stellte sich ein negatives Ergebnis heraus. Die Autoren halten eine Überempfindlichkeit gegenüber dem ganzen Molekül des INH oder des Nikotinsäurehydrazids als wahrscheinlich. Auch die Untersuchungen von RAJKA und VINCZE führten zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Die Testerfolge an zwei Patienten aus der INH-Industrie zeigten folgendes tabellarisch dargestelltes Bild:

Substanz	Patient ♀	Patient ♂	Kontrollfälle
	EP	EP	EP
Isonikotinsäure i.s.	ø	ø	ø
Isonikotinsaures Cu i.s.	++	+/ø	++
Hydrazinhydrat 63 %ig in Methanol	++	+	++
Isonikotinsäureester H.K.	ø	ø	ø
Isonikotinsäurehydrazid roh, i.s.	++	ø	ø
Isonikotinsäure Mutterlauge H.K.	ø	++	ø
Isonikotinsäurehydrazid, Tablette	ø	ø	ø

i.s. = in substantia H.K. = Herstellungs-Konzentration
EP = Epikutanprobe

GARDENGHI prüfte eine Hydrazinsulfat-positive Patientin auf Conteben. Ergebnis negativ.

Bei Fall 14 aus der Kasuistik, der Neoteben-positiv war, fiel die Testung auf Furacin negativ aus.

Fall 13 aus der Kasuistik war positiv auf Phenylhydrazin, jedoch negativ auf Furacin.

Die Untersuchungen von TEMSKI und OLSZEWSKA wurden schon weiter oben geschildert. Leider erlaubt in diesem Fall die vorliegende Literatur keine für Gruppenallergie relevanten sicheren Schlussfolgerungen.

Die in der Literatur vorliegenden Hinweise auf allergische Reaktionen von Patienten gegenüber mehreren Hydrazinderivaten legen die Vermutung nahe, dass es sich hier um Gruppenallergie handelt. Zur Überprüfung dieser Vermutungen wurden in unserer Klinik Testversuche vorgenommen, in die auch Furacin einbezogen wurde. Es konnte dabei auf Patienten zurückgegriffen werden, die in der Reihe der untersuchten Fälle 1 bis 16 enthalten sind. Der Test wurde durchgeführt mit folgenden Stoffen in den angegebenen Konzentrationen:
Furacin 0,2 % in Eucerin, Neoteben 2,0 % in H_2O, Hydrazinhydrat 1 % in H_2O, Hydrazinsulfat 0,1 % in H_2O, Conteben 5 % in Eucerin, Pyrazolon 5 % in H_2O, Maleinsäurehydrazid 0,02 % in H_2O, Hydrazinhydrochlorid 1 % in H_2O, Phenylhydrazin 0,5 % in Alkohol.
Vorher musste die Frage der Toxizitätsgrenze geklärt werden. Bei 49 Kontrollpersonen wurden zu diesem Zweck Läppchenproben mit den angeführten Stoffen in wechselnden Konzentrationen vorgenommen:

Furacin:	0,2 %
Neoteben:	2,0 %
Hydrazinhydrat:	0,015 %
	0,15 %
	1,0 %
Hydrazinsulfat:	0,015 %
	0,05 %
	0,1 %
Conteben:	1,0 %
	5,0 %
Pyrazolon:	1,0 %
	2,0 %
	5,0 %
Maleinsäurehydrazid:	0,02 % (pH 4,7)
Hydrazinhydrochlorid:	0,1 %
	0,2 %
	0,5 %
	1,0 %
Phenylhydrazin:	1,0 %

So wurde Maleinsäurehydrazid in 0,2 %iger Lösung mit einem pH-Wert von 4,7 auf einen pH-Wert von 6,8 geändert, da sich der Ausgangsstoff als toxisch erwiesen hat.

Phenylhydrazin wurde zuerst in 1 %iger Lösung angewandt. Da hierauf von 8 Kontrollpersonen 4 positiv reagierten, wurde im Verlauf der Testung das Lösungsverhältnis auf 0,5 herabgesetzt. Jetzt reagierten 40 Kontrollpersonen negativ. Dies Ergebnis warf die Frage auf, ob die vorliegenden Fälle mit positiver Reaktion auf 1 %iges Phenylhydrazin nicht toxischer Art waren.

Die anderen überprüften Stoffe riefen von vornherein bei allen untersuchten 49 Patienten keine Reaktion hervor.

Die Lösungsmittel sowie die Lösungsverhältnisse der überprüften Stoffe wurden anhand von HOLLEMANN-RICHTER, NEWGER, HELLWIG und HEILMEYER ermittelt.

III. 2) Eigene Testergebnisse

Bei 8 in der Klinik untersuchten Fällen handelte es sich um 7 früher Furacin-positive und um einen früher Neoteben-positiven Patienten. Von den 7 Furacin-positiven Patienten waren 2 wegen Pflasterreiz nicht auswertbar. Bei den verbleibenden 5 zeigte sich folgendes Ergebnis: In allen Fällen reagierten die Patienten auf die Gesamtheit der Teststoffe negativ. Beim 8. Fall, der früher Neoteben-positive Wirkungen zeigte, ergab sich bei der erneuten Überprüfung ebenfalls keine positive Reaktion.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Den Literaturhinweisen auf allergische Reaktionen gegenüber verwandten Stoffen aus der Gruppe der Hydrazine und ihren Derivaten wurde nachgegangen. Es ergab sich, dass in Hinsicht auf die behandelte Gruppenallergie unterschiedliche, teils widersprüchige Aussagen der verschiedenen Autoren vorhanden sind. Besondere Beachtung verdienen dabei die Hinweise von L'EPEE, TEXIER, REIKA und VINCZE, die darauf aufmerksam machen, dass mit einiger Wahrscheinlichkeit als Allergene nicht nur die Hydrazin-Bestandteile der untersuchten Stoffe INH und Furacin in Frage kommen, sondern genau so gut Nikotinsäure bei INH und Furfurol beim Furacin.

Zur Lösung der im Thema gestellten Frage wurden ausser der Überprüfung der Literatur in unserer Klinik Testuntersuchungen durchgeführt. Wie oben im einzelnen dargelegt wurde, gelang es auch mit diesen Untersuchungen nicht, das Bestehen von Gruppenallergie gegenüber Hydrazin und seinen Derivaten Furacin und INH schlüssig nachzuweisen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Bandmann, H.J.: Neuere medikamentöse und berufliche Kontaktekzematogene. In A. Marchionini und H. Röckl.: Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Bd. 3, S. 70 Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960)

2. Brand, B.: Über allergische Hautschäden durch Hydrazinsulfat. Dermatologische Wochenschrift 141, S. 376, (1960)

3. Cook, W.A.: Schutz der Arbeiter gegen Dermatitis durch das Lötmittel Hydrazinhydrochlorid. Arch. Gewerbepath. u. Hygiene 13, S. 616, (1955)

4. Dohn, W.: Kontaktallergie gegen Antibiotica. Der Hautarzt 11, S. 438, (1960)

5. Dowing, J.G. Hason, M.H. und Lamb, M.: Use of 5-Nitro-Furaldehydsemicarbazon. J. Am. A. 133, S. 299, (1947) ref.: Dohn, W.: Hautarzt 11, S. 438, (1960)

6. Elderfield, R.C.: Disubited Furans. Heterocyclic Compounds, S. 152, (1950)

7. Evans, D.M.: Zwei Fälle von Hydrazinhydrat-Dermatitis. Brit. J. Indust. Med., 16, S. 126, (1959) ref: Zbl. Haut-Gesch. Krkh., 104, S. 245, (1959)

8. Freudenberg, K.: Lehrbuch der organischen Chemie. S. 104 und 183, Heidelberg 1948

9. Friedgood, Ch.E. und Rippstein, Ch.B.: Die Behandlung von Wundinfektionen mit einem löslichen Furacin-Puder. Amer. J. Surg., 86, S. 363, (1953), ref: Zbl. Haut-Geschl. Krkh., Berlin, 89, S. 241, (1954)

10. Froitzheim, G.: Lokalbehandlung bakterieller Dermatosen mit Furacin. Med. Klin., (1955), S. 1475 ff.

11. Frost, J. u. Hjorth, N.: Kontaktdermatitis von Hydrazinhydrochlorid im Lötwasser. Gruppenreaktion gegenüber Apresolins und Isoniazid. Berufsdermatosen 9, S. 35, (1961)

12. Gattermann, F.: Praxis der organischen Chemie, S.135 u. 289, Verlag W. de Gruyters, Berlin 1943

13. Gardenghi, G.: Berufsekzem durch Hydrazinsulfat. Rass. Med. indust., 21, S.270, (1952) ref: Zbl. Haut-Geschl. Krkh. 86, S.160, (1954)

14. Gebhardt, H.: Grundriss der Pharmakologie und Toxikologie. S.358, Verl. Müller u. Steinicke, München 1959

15. George, Ch.: Nitrofurazone dermatitis following coitus. J. Amer. Med. Assoc. 156, S.247, (1954) ref: Dohn, W.: Hautarzt 11, S.438, (1960)

16. Gulsdorff, E.F.: Über die Wirkung eines neuen lokalen Chemotherapeutikums bei der Wundinfektion (Furacinsalbe). The. Gegenw., 93, S.268, (1954)

17. Heilmeyer, L.u. Walter, M.: Indikation der Antibiotica und Chemotherapeutica. Antibiotica-Fibel, S.468 u. 474, Thieme-Verlag Stuttgart, (1954)

18. Hellwig, B.: Moderne Arzneimittel. S. 377, 425, 958, Wissensch. Verlagsanstalt Stuttgart, (1961)

19. Hilt, G. u. Milfort, J.: Nach Streptomycinallergie auch positive Hautteste auf Rimifon. Bull. Dermat., S.391, (1954) ref: Zbl. Haut-Geschl. Krkh. 91, S.43, (1955)

20. Hollemann-Richter: Lehrbuch der organischen Chemie. S.173, 101, 329

21. Jirásek, L. u. Schwank, R.: Professionelle Kontaktüberempfindlichkeit auf INH. Berufsdermatosen 5, S.93, (1957)

22. " " Kontaktüberempfindlichkeit auf Lichtschutzcreme. Berufsdermatosen 7, S.214, (1959)

23. Johnson, H.: Therapieerfolge mit Furacin. Zbl. Haut-Geschl. Krkh. Berlin, 74, S.219, (1950)

24. Jordon, J.: Hautallergie durch lokalen Kontakt mit INH. J. Amer. Med. Assoc. 149, S.1316, (1952) ref: Zbl. Haut-Geschl. Krkh., Berlin, 84, S.206, (1954)

25. Kaufmann, H. P.: Arzneimittel-Synthese.
S.56, Springer Verl. Bln.-Gött.-Hdbg. (1953)

26. Klauder, J.: Ursachen bei 2741 Fällen von Berufsdermatosen.
Berufsdermatosen 6, S.78-87, (1958)

27. Liedberg, N.C.F.: Über den Wert der lokalen Anwendung von Furacinsalbe.
Surg.etc. 100, S.219, (1955)
ref: Zbl. Haut-Geschl. Krkh., Berlin, 92, 1955

28. Meyer, J.: Experimentelle und klinische Erfahrungen mit Furacin.
Ärztliche Forschung, 9, I, S.901, (1955)

29. Münch, H.: INH-Kontaktdermatitis.
Internat. Arch. Allergy a. Apply Immun.,
5, S.298, (1954)

30. Mussgnug, G.: Furacin, ein neues Prinzip zur Wundbehandlung.
Zbl. Chir. 80, S.1303) (1955)

31. Newger, M.: Organische Chemie. S.707,
Academie-Verlag Berlin, (1955)

32. Olivetti, L.: Die Rolle eines Furacinderivates in der dermatologischen Therapie.
Gron. ital. Dermat., 92, S.125, (1951)
ref: Zbl. Haut-Geschl. Krkh., Berlin, 79, S.310, (1952)

33. Raijka, G. u. Vincze, E.: Erfahrungen über Berufsekzeme in der Arnzeimittelindustrie.
Berufsdermatosen, 4, S.124, (1956)

34. Röckl, H.u. Sixt, J.: Kontaktallergie gegenüber INH.
Dermat. Wochenschrift 129, S.296, (1954)

35. Saucaz, M.: Positiver Epikutantest auf Rimifon und PAS (bei einer Lungenfürsorgerin 6 Monate nach Beendigung jeglichen Kontakts mit diesen Medikamenten)
Bull. soc. franc. Dermat. 62, S.87, (1953)
ref: Zbl. Haut-Geschl. Krkh., Berlin, 93, S.17, (1955/56)

36. Schirren, C.G. und Bandmann, H.J.:
Über eine beruflich verursachte epidermale Sensibilisierung durch INH.
Mü. med. Wschr. (1956) S. 159

37. Schneider, W. und Wagner, H.:
Dermatologie und Venerologie Bd. III, 1, in Gottron-Schönfeld.
S. 472, Thieme-Verlag Stuttgart (1959)

38. Schultheiss, E.: Überempfindlichkeit gegenüber Hydrazin.
Berufsdermatosen 7, S. 131, (1959)

39. Schrog, M.: Untersuchungen zum Wirkungsablauf von Nitrofuran-Derivaten.
Arzneimittelforschung 6, S. 450 (1956)

40. Shipley, E.R. und Dodd, M.C.:
Die Behandlung infektiöser Hautkrankheiten mit "Furacin soluble".
Surg. etc. 84, S. 366, (1947)
ref: Zbl. Haut-Geschl. Krkh., Berlin, 72, S. 146, (1949)

41. Sommerville, J. und Devine, D.C.:
Furacin soluble dressing in the treatment.
Brit. J. Dermat. 64, S. 361, (1952)
ref: Zbl. Haut-Geschl. Krkh., Berlin, 84, S. 245 (1953)

42. Tempski, J. und Olszewska, Z.:
Berufsdermatosen bei Arbeitern in der INH-Produktion.
Przegl. dermat. 6, S. 29, (1956),
ref: Zbl. Haut-Geschl. Krkh., Berlin, 96, S. 289 (1956)

43. Texier, L. und L'Epée, P.: Les dermatoses des ouvriers de l'alimentation
Rev: Prat (Paris) 9, S. 2671, (1959)
ref: Zbl. Haut-Geschl. Krkh., Berlin, 106, S. 39 (1960)

44. Vollmer, H.: Erfahrungsbericht über lokale Therapie mit einem neuen Wundpuder.
Die Medizinische, (1955) S. 188-189

45. Willox, R.: Furacin in der Behandlung der chronischen Nicht-Gonokokken Urethritis.
Brit.J. Vener. Dis., 32, S.246, (1956)
ref: Zbl. Haut-Geschl.-Krkh., Berlin, 100, S.73 (1958)

Herrn Privatdozent Dr. BANDMANN danke ich für die Überlassung des Themas und für seine ständige Hilfsbereitschaft bei der Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 13. August 1937 wurde ich als Tochter des Zahnarztes Dr. Gottfried Rübel und seiner Ehefrau Dr. Hedwig Rübel, geb. Recktenwald, in Wolfstein/Pfalz geboren.

Ich besuchte von 1943 bis 1947 die dortige Volksschule, anschliessend die Mädchen-Oberrealschule der Franziskanerinnen in Kaiserslautern, wo ich im März 1956 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1956 begann ich mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Universität Würzburg, dort bestand ich im April 1959 das Physikum. Die klinischen Semester studierte ich an der Universität München und legte hier am 17.1.1962 das zahnärztliche Staatsexamen ab.

Seit dem 18. April 1960 bin ich verheiratet.